

クロザリルの説明文書

I. クロザリルの効果	1
II. クロザリルの副作用と対策	2
II-I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症	2
II-II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	3
II-III. 心臓への副作用	4
II-IV. てんかん発作	4
II-V. その他	5
III. クロザリルを処方できる医師と医療機関	6
IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと	7
IV-I. 入退院についての規則	7
IV-II. クロザリルによる治療中の規則	8
IV-III. クロザリルを中止した場合の規則	9
IV-IV. 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の 再投与の規則	10
V. クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)への登録と個人情報管理	11
VI. その他、知っておいていただきたいこと	12

I. クロザリルの効果

「治療抵抗性」とは

統合失調症の方に対しては、近年多くの有効な薬がわが国にも導入され、その病状を改善できるようになりました。しかし、さまざまな薬をきちんと服用していても、幻覚妄想などの精神症状などが良くなることがあり、これを「反応性不良」といいます。また副作用が生じやすいために、必要な量の薬を投与できず、そのために病状が良くなることがあり、これを「耐容性不良」といいます。そしてこの「反応性不良」と「耐容性不良」をまとめて「治療抵抗性」といいます。

「治療抵抗性」に対するクロザリルの効果

クロザリルはこのような「治療抵抗性」の状態にある統合失調症の方にも有効な場合があることが証明された唯一の薬です。

日本で行われた臨床試験では、治療抵抗性とされる方のうち約 57～67%で精神症状の改善が認められました。

クロザリルは多くの国で使われており、日本には 2009 年に導入され、2021 年 3 月末までのべ 11,000 人以上の方に用いられました。

統合失調症の方で、他の薬で治療していても、次のような症状などがみられる場合は、クロザリルの投与を検討します。

- 陽性症状(幻覚、妄想、興奮など)が改善しない場合
- 陰性症状(無気力、無関心など)が改善しない場合
- その他、統合失調症による症状・行動(多量に水を飲んだり、自分を傷つけたり、暴力をふるうなど)が問題となっている場合
- 錐体外路症状(手足のこわばり、ふるえ、じっと座ってられないなど)のため、精神症状の改善に必要な量の薬が服用できない場合
- 再発・再入院が繰り返される場合
- これまでの薬による治療の継続が難しい場合

チェック

クロザリルの効果について説明を受け、理解しました……………

II. クロザリルの副作用と対策

II - I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

白血球の働きと種類

クロザリル投与中にもっとも注意しなければならない副作用は無顆粒球症です。

血液は白血球、赤血球、血小板で構成されていますが、そのうち白血球は病原菌と戦い、体を守る働きをしています。白血球は顆粒球、リンパ球、単球からなっています。さらに顆粒球には、好中球、好酸球、好塩基球の3つの種類があり、この中で数がもっとも多いのは好中球です。

無顆粒球症とは

クロザリルは、白血球のうち、体内に入った細菌を殺す重要な働きをする好中球の数を著しく減らすことがあり、白血球全体の数が著しく減ることを『白血球減少症』、好中球の数が著しく減ることを『好中球減少症』といいます。さらに、好中球を主とした顆粒球がほとんどなくなった状態のことを『無顆粒球症』といいます。

無顆粒球症が起こると細菌の感染から体を守る働きがほとんど失われてしまうため、軽い感染症にかかったときでも重症になる可能性があり、死亡する危険性があるため、適切に対処する必要があります。

無顆粒球症の頻度(副作用)

日本で発売後に行われた調査(2009年7月29日から2013年12月31日までに新たに服薬を開始した全例が対象)では、クロザリルを服薬した1.1%(1,860人中の21人)の方に無顆粒球症が副作用として報告されています。

このあとに説明する「無顆粒球症への対策」によって、この21人の全ての方が無顆粒球症から回復しています。

無顆粒球症への対策

この無顆粒球症を早期に発見してその危険性を最小限にとどめるために、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)という制度を導入しています。この制度によって、クロザリルの投与前および投与中には定期的な血液検査を必ず行って白血球数や好中球数を測定することが義務づけられ、血液検査が行われていないと処方できない仕組みになっています。

無顆粒球症の多くはクロザリル投与開始後の早い時期に起こることがわかっています。このため、クロザリルは入院して投与を開始すること、クロザリル開始後26週間(6ヵ月間)は毎週の採血による白血球数や好中球数の確認が義務づけられています。これらについては、後に詳しく説明しています。

このような定期的な血液検査で、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ よりも少なくなった場合にはすぐにクロザリルの使用を中止することになっています。そしてその後適切な治療をすることで、ほとんどの場合は無顆粒球症から回復することが知られています。

なお、早期に発見し適切な治療を行うことが大切ですので、クロザリル服薬中に発熱、さむけ、などの痛み等の感染症の徴候が認められたときは、速やかに担当医師か薬剤師に相談してください。

II. クロザリルの副作用と対策

II - II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

クロザリルと糖尿病

クロザリルの服薬中に血糖(血液中に含まれる糖)が増えて、新たに糖尿病になったり、元々ある糖尿病を悪化させたりする可能性が他の薬に比べて高いといわれています。しかし、クロザリルは治療抵抗性の方の治療薬であることから、医師の判断で服薬が可能な場合があります。

クロザリルを服薬し、激しいのどの渇き(そのため水や清涼飲料水をたくさん飲む)、急激な体重の減少、何回もトイレに行きたくなる(尿の量が多くなる)ことが認められたときは、糖尿病がその原因であることも考えられるため、担当医師に相談してください。糖尿病が急激に悪化した場合には、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡といった深刻な状態になり、死に至ることもあるため、適切に対処する必要があります。

高血糖、糖尿病などの頻度(副作用)

日本で発売後に行われた調査(2009年7月29日から2013年12月31日までに新たに服薬を開始した全例が対象)では、クロザリルを服薬した13.0%(1,860人中の242人)の方に高血糖、糖尿病などが副作用として報告されています。

糖尿病への対策

この危険を防ぐため、まず、糖尿病あるいは過去に糖尿病と診断されたことのある方は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き服薬できないことになっていますので、担当医師に相談してください。

服薬中は、血糖値の異常を早期に発見して、適切な対処をするため、血液検査を定期的に行います。また、高血糖の徴候・症状に注意します。さらに、担当医師は、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対処を行います。

II. クロザリルの副作用と対策

II - III. 心臓への副作用

まれですが、クロザリルは心臓に対して強い副作用(心筋炎、心筋症、心膜炎、心のう液貯留)が起こることがあります。この中で心筋炎はクロザリル投与開始数週後までに出現することが多いとされているので、後述するようにこの時期は必ず入院して慎重に経過をみることになっています。

対策

心臓の副作用を防ぐため、心臓に異常のある方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて血圧測定や心臓の検査をすることがあります。

服薬中の注意点

安静時の頻脈(脈が速くなる)が治まらない、胸がドキドキする・痛む、原因不明の疲れ、呼吸困難が認められたときは、心臓の副作用が出ている可能性があるので、担当医師に相談してください。

II - IV. てんかん発作

クロザリルによっててんかん発作(全身または部分的な筋肉のけいれん、意識障害、発作前の記憶がない、突然筋肉の緊張がなくなるなど)が起こりやすくなる可能性があります。

対策

てんかん発作がこれまでにあった方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて脳波検査などをすることがあります。

II. クロザリルの副作用と対策

II - V. その他

これまで述べた以外に、クロザリルでよく出現する副作用には、流涎過多（よだれが多く出る）、便秘、傾眠（眠け）、発熱、倦怠感（だるい）、体重増加などがあります。

そしてクロザリルによって生じる可能性があるその他の重大な副作用には、次のようなものがあります。腸閉塞、起立性低血圧を除き、これらの頻度は高くありませんが十分な注意が必要で、これらの症状が出現したら早めに担当医師に相談してください。

- **腸閉塞、麻痺性イレウス**

便秘、腹が痛む、腹が張っている感じがする、食欲がない、悪心（吐き気）、嘔吐
※上記の症状が悪化すると腸潰瘍*、腸管穿孔**に至る場合があります。

*症状：腹痛、下痢、便に血が混じる

**症状：腹痛、発熱、息切れ、意識が低下する

- **悪性症候群**

動かさず発語がなくなる、強度の筋強剛（筋肉のこわばり）、食べ物が飲み込みにくい、頻脈（脈が速い）、血圧の変動、ひどく汗をかく、発熱

- **起立性低血圧、失神、循環虚脱**

立ちくらみ、めまい、全身の倦怠感、気を失う、顔が青白くなる、冷汗をかく

- **肺塞栓症、深部静脈血栓症**

息切れ、胸が痛む、手足が痛む、むくみが出る

- **劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸**

食欲がない、全身の倦怠感、悪心（吐き気）、皮膚や白目が黄色くなる

- **胸膜炎**

呼吸困難、発熱、胸が痛む

チェック

クロザリルの副作用と対策について説明を受け、理解しました……………

Ⅲ. クロザリルを処方できる医師と医療機関

クロザリルを処方できる医師

クロザリルは、この薬の講習を受講・履修して、クロザリルの情報や緊急時の対処を含めて十分な知識を習得し、審査を通過した登録医師（CPMS 登録医）だけが処方できます。また講習を受講し、適正に使用するように知識を習得した CPMS コーディネート業務担当者、クロザリル管理薬剤師もクロザリルを安全に使用するための仕組みに協力します。

クロザリルによる治療を行える医療機関

そして、クロザリルによる治療を行う医療機関は登録が必要であり、採血当日に血液検査等の結果を得ること、無顆粒球症や糖尿病への対処が可能なこと、CPMS 登録医、CPMS コーディネート業務担当者、クロザリル管理薬剤師が規定の人数（各 2 名）以上勤務していることが登録要件になっています。

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-I. 入退院についての規則

クロザリルは入院して開始する

クロザリルの開始は必ず入院中に行うことになっています。クロザリルを開始して3週間は、どの方も必ず入院していることが必要です。この期間中は外泊もできません。これは無顆粒球症などに加えて、心筋炎のリスクが投与開始早期に高いことを考えて決められています。この時期は、副作用に十分注意しながら、徐々にクロザリルの投与量を増やして至適用量(もっとも適切な投与量)を見いだす期間です。

そして、クロザリル開始後18週間までは、原則として入院が必要になります。これは無顆粒球症の多くが18週以内に出現するので、入院中であればこの副作用に迅速に対処できるからです。

18週以内に外来治療に移行する条件

しかし、クロザリルを入院中に開始した後に、いくつかの条件が整えば、開始後4週以降は退院して外来による治療に移行することができます。その条件とは、以下の3つです。

- ① クロザリル開始後3週間以上経過していること
- ② クロザリルの適切な投与量が明らかになり、その投与量で1週間以上入院により経過をみていること
- ③ その方と同居して、症状を確認してクロザリルの服薬や通院を支援する人(支援者)がいること

この場合の支援者としては、同居している親や家族が考えられますが、退院する場所は夜間スタッフが常駐している施設などの場合でも可能です。この場合、クロザリルによる副作用と思われる症状がみられた場合には、直ちに担当医師に相談するように、退院の際に患者や支援者に十分説明します。

なお、退院後が単身生活になる方はクロザリル開始後18週間までは退院できません。

クロザリルによる治療中の入退院についての規則

チェック

について説明を受け、理解しました.....

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV- II. クロザリルによる治療中の規則

白血球数、好中球数の検査

クロザリルの服薬を開始してから 26 週間(6 ヶ月間)は必ず 1 週間に 1 回採血して、白血球数と好中球数を検査することが必要です。この検査を受け結果が得られていないと、クロザリルの処方をする事ができません。

この 26 週の間、白血球数あるいは好中球数が規定値を下回ることがなかった方については、26 週以降 52 週までの採血による検査の頻度は 2 週間に 1 回、投与開始から 52 週以降の採血による検査の頻度は 4 週間に 1 回になる場合があります。

服薬の開始から 52 週以降に検査の頻度が 4 週間に 1 回になった場合、2 週間に 1 回の検査頻度よりも無顆粒球症の早期発見ができにくくなりますので、患者の支援者(同居の親や家族等)は患者の体調を慎重に観察する必要があります。患者に発熱、さむけ、のどの痛み等の感染症の徴候がみられましたら、速やかに担当医師に相談してください。また、4 週間に 1 回の検査となった場合も、検査を受け結果が得られていないと、クロザリルの処方をする事ができませんので、定期的な検査は受けてください。

もし、白血球数あるいは好中球数が規定値を下回った場合には週 2 回以上の検査が必要となり、回復後は 1 週間に 1 回の検査を実施することがあります。さらには白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ よりも少なくなった場合にはクロザリルの使用を中止することとなります。

血糖値、HbA1c 値の検査

血糖値や HbA1c(ヘモグロビン・エーワンシー)値などの糖尿病の程度(重症度)をみる検査も定期的に受ける必要があります。検査頻度は、血糖値や HbA1c 値によって定められていますので(2 週間から 3 ヶ月間に 1 回)、必ず担当医師の指示にしたがってください。これらの検査結果に悪化がみられる場合には、検査頻度が増え、さらに内科を定期的に受診していただくこととなります。

他の病院に入院する場合

他の病院に入院する場合は、入院する医療機関の医師にクロザリルを服薬していることを必ず伝え、さらにその病院の医師からクロザリルを処方している医療機関の医師へ必ず連絡してもらってください。

チェック

クロザリルによる治療中の規則について説明を受け、理解しました……………

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-III. クロザリルを中止した場合の規則

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合

白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、クロザリルの投与を中止します。この場合、これらの検査値が回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間は血液検査を週1回以上受けていただくことになります。

また、中止後誤って服用すると同様の副作用が再発する可能性がありますので、お手元にクロザリルが残っている場合は回収させていただきます。担当医師か薬剤師にお渡してください。その際には返金がないことをご了承ください。

上記の状態以外で中止した場合

前述した血液検査値の異常以外の理由でクロザリルの服薬を中止した場合も、その後4週間は血液検査を受けていただくことになります。この場合は、状況によってクロザリルの投与を再開することができます。

チェック

クロザリルを中止した場合の規則について説明を受け、理解しました……………

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-IV. 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回り投与を中止した場合、たとえ血液検査値が正常に回復しても、条件を満たさない限りクロザリルを再投与することはできません。血液検査結果により投与を中止したことは後述する方法で保存されますので、条件を満たしていない場合、他の医療機関を受診されてクロザリルの処方希望されても、この薬による治療を再開することはできなくなります。これは血液検査結果により投与を中止した後に再投与した患者では、同様の副作用が、再発する危険性が高いためです。

海外の報告では、血液検査結果により投与を中止した患者への再投与において、30～40%で同様の副作用の再発の報告があり、また、クロザリル服用後、無顆粒球症（好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満）まで至った患者への再投与では 8 割の再発を認めたとの報告があります。

チェック

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則
について説明を受け、理解しました……………

V. クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS)への登録と個人情報管理

クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)の目的

クロザリル治療中にきちんと検査が行われているかを確認するため、そしてクロザリルにより白血球数や好中球数が規定値を下回りクロザリルを中止した患者が、他の医療機関でクロザリルを処方されないようにするために、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)という制度を導入しています。これは無顆粒球症などが起こったときの危険性を最小限にとどめるためにとっても大切な制度です。海外でも米国、英国、オーストラリアなどでCPMSと同様のしくみが実施されています。

CPMS に登録する情報

CPMS はクロザリルを製造しているノバルティス ファーマ株式会社内に設置される「クロザリル患者モニタリングサービスセンター(以下、CPMS センター: TEL 0120-977-327)」によって運営されています。クロザリルを服薬している方はすべてCPMS に登録されます。登録された方には、登録番号が割り当てられます。CPMS に登録する情報はイニシャル、性別、血液型、生年月日で、氏名や住所などの個人を特定できる情報は収集しません。

CPMS センターへ連絡される情報

検査結果などの連絡はインターネットを介して、特定番号とパスワードを持った担当医師またはCPMS コーディネート業務担当者(医療関係者)により直接CPMS センターに送信され、そのセキュリティは十分考慮して行われます。この際にCPMS センターへ連絡される情報は、検査を行った日付、白血球数と好中球数、クロザリルの投与量、血糖値とHbA1c値などですが、血糖値とHbA1c値は、CPMS センターではみられないようになっています。

データの取り扱い

CPMS センターでは、クロザリルによる治療を受けている個人を特定できません。情報は、プライバシーにかかわる情報として厳重に管理し、データがCPMS センターの外に持ち出されることは絶対にできないように、セキュリティには万全の体制と遵守規定を設けています。

クロザリルの安全性を検討するためにデータを使用する場合がありますが、その場合でも個人を特定できないよう、十分に取り扱いに注意を払います。入院(通院)している医療機関の担当以外の医師や他の医療関係者が、副作用の調査のためにデータを閲覧することがありますが、守秘義務を十分に考慮しますのでご了承ください。

服薬規定違反疑いへの対処

一度、白血球数または好中球数が規定値を下回りクロザリルの投与を中止した場合は、条件を満たさない限り再度服薬することはできません。また、同時に複数の医療機関でクロザリルによる治療を受けることはできません。この二つの項目について、服薬規定の違反の疑いが持たれる事態が発生した場合のみ、CPMS センターは関係する医療機関へその方の氏名などを確認するように指示する場合がありますが、生命・身体の危険にかかわる場合でありますのでご了承ください。

クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)への登録と個人情報管理

チェック

について説明を受け、理解しました.....

VI. その他、知っておいていただきたいこと

服薬同意書への署名

服薬同意書に署名した場合は、あなたのイニシャル、性別、血液型、生年月日、検査を行った日付、白血球数と好中球数、クロザリルの投与量、血糖値とHbA1c値が、前述したように担当医師やCPMSコーディネーター業務担当者(医療関係者)によってCPMSセンターにインターネットを利用して連絡されること、およびそれらの情報がCPMSセンターで管理されることに同意したことになります。

厚生労働省など関係官庁への報告

クロザリルによる治療にて得られた結果(副作用が起こった頻度や重症度、治療効果など)は、厚生労働省などの関係官庁へ報告されることがありますが、氏名は表示せず、番号や記号で表示(掲示)し、個人を特定できないように十分に配慮します。氏名や住所などの個人情報については、一切公開されることはありません。

同意前の診療情報の使用

基本的に個人に関する情報は、あなたの同意が得られた後に検査あるいは調査したものを使用しますが、一部の方がクロザリルをより安全に使用できるように、同意する以前の診療情報(既往歴、治療歴および検査結果)も参考データとして使用することがありますのでご了承ください。

同意撤回後のデータ管理

服薬同意を撤回し、登録抹消を希望された場合においても、安全性などの確保のため、イニシャル、性別、血液型、生年月日の情報は継続してCPMSセンターで管理されます。また、同意を撤回される前までの検査結果や情報についても使用させていただくことがあります。もちろん、クロザリルによる治療を拒否されても、何ら不利益を被ることはありません。また、一度同意されても、その後に服薬同意を撤回することができます。

同意者について

クロザリル治療への同意については、本人の同意が原則ですが、本人の同意判断能力が十分でない場合は、治療に協力できる家族などの代諾者による同意も得ておくことが望ましいと思われます。

その他、知っておいていただきたいこと

チェック

について説明を受け、理解しました.....